UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1931 — N° 1

Contribution à l'Étude
DES
MÉTHODES DE DOSAGE DU PYRAMIDON

DOSAGE DU PYRAMIDON PAR OXYDATION

Travail du Laboratoire de Pharmacie (Laboratoire BATTANDIER)
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ (Mention : PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement le 13 Juin 1931

PAR

MACHTOU Roger

Né à Alger, le 31 Mars 1906

Ancien Interne de 1re classe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté mixte de Médecine et Pharmacie d'Alger, Prix Maurice Guyon (1929)

Membres du Jury :

MM.	**MUSSO**, Professeur de Pharmacie,	*Président.*
	PORTES, Professeur de Physique médicale.	*Juges.*
	SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale.	
	FOURMENT, Professeur de Botanique et Matière médicale.	

ALGER
IMPRIMERIE MODERNE
2, Boulevard Laferrière, 2

1931

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536512_0028

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1931 — N° 1

Contribution à l'Étude
DES
MÉTHODES DE DOSAGE DU PYRAMIDON

DOSAGE DU PYRAMIDON PAR OXYDATION

Travail du Laboratoire de Pharmacie (Laboratoire BATTANDIER)
de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ (Mention : PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement le 13 Juin 1931

PAR

MACHTOU Roger

Né à Alger, le 31 Mars 1906

Ancien Interne de 1re classe des Hôpitaux

Lauréat de la Faculté mixte de Médecine et Pharmacie d'Alger, Prix Maurice Guyon (1929)

Membres du Jury :

MM.	**MUSSO**, Professeur de Pharmacie,	*Président.*
	PORTES, Professeur de Physique médicale.	*Juges.*
	SENEVET, Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale.	
	FOURMENT, Professeur de Botanique et Matière médicale.	

ALGER
IMPRIMERIE MODERNE
2, Boulevard Laferrière, 2

1931

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN	MM. LEBLANC (✻, ✻, I. ✻).
DOYEN HONORAIRE	HERAIL (✻, I. ✻).
ASSESSEUR	GILLOT (I. ✻),

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique.....	MM. CANGE (✻, I. ✻).
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ✻).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (✻, ✻, I. ✻).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (✻, ✻, I. ✻).
Clinique obstétricale et puériculture du 1er âge	LAFFONT (✻, ✻, I. ✻).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (✻, I. ✻).
Clinique médicale.....	AUBRY (✻, ✻, I. ✻).
Histologie et embryologie.....	WEBER (✻, ✻, I. ✻).
Anatomie pathologique.....	POUJOL (I. ✻).
Chimie biologique et médicale.....	MAILLARD (✻, I. ✻).
Hygiène, hydrologie et climatologie...	CHASSEVANT (O. ✻, I. ✻, O ✻).
Physiologie	TOURNADE (O. ✻, ✻, I. ✻).
Pharmacie.....	MUSSO (I. ✻).
Médecine légale.....	GIRAUD (✻, ✻, I. ✻).
Anatomie.....	LEBLANC (✻, ✻, I. ✻).
Microbiologie et cryptogamie.....	PINOY (✻, I. ✻).
Physique médicale.....	PORTES (✻, ✻, I. ✻)
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire.....	CABANES (✻, ✻, I. ✻).
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (✻, A. ✻).
Chimie minérale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ✻).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT. (A. ✻).
Pathologie générale et pathologie médic.	POROT (A. ✻)
Thérapeutique...	LEBON (✻, ✻, A. ✻).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. COURRIER (✻), agrégé (Histologie).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, I. ✻), VINCENT (✻, I. ✻), HÉRAIL (✻, I. ✻).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-femmes.....	MM. FUSTER (✻, ✻, I. ✻).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	H. ABOULKER (✻, ✻).

AGRÉGÉS

Chirurgie.....	MM. DUBOUCHER (I. ✻). FERRARI (I. ✻). MOGGI (✻).
Médecine.....	N...
Physiologie.....	HERMANN (✻, A. ✻).
Anatomie.....	RIBET (✻, A. ✻).
Chimie médicale	N...
Obstétrique.....	HOUEL (✻, ✻, A. ✻).
Histoire naturelle pharmaceutique	N...

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE
DE MA SOEUR BIEN-AIMÉE

Dont la douce image stimula si souvent mes efforts.

A LA MÉMOIRE
DE MON GRAND-PÈRE MATERNEL

et

DE MON GRAND-PÈRE PATERNEL
M. MACHTOU
Pharmacien à Alger

Le souvenir de leur noble vie me sera toujours un pieux encouragement au bien et un puissant réconfort.

A LA MÉMOIRE
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR ARDIN-DELTEIL

Doyen de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie d'Alger

A LA MÉMOIRE
DE MONSIEUR LE DOCTEUR H. SOULIÉ

Professeur honoraire à la Faculté

A LA MÉMOIRE DE MES MAITRES
MESSIEURS LES PROFESSEURS H. GUILLEMARD
ET H. MALOSSE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Puissiez-vous trouver, dans ces pages que je vous dédie, une marque bien faible de mon admiration et de mon profond amour.

Puissè-je connaître l'immense bonheur de vous rendre heureux.

A MA GRAND'MÈRE

Faible témoignage de ma vénération et de ma tendresse.

A MON PARRAIN ET A MA MARRAINE
MONSIEUR ET MADAME SAMUEL LEBAR

Gage de ma gratitude et de ma profonde affection.

A MON FRÈRE AINÉ MARC

Mon conseiller et mon meilleur ami.

et

A MES JEUNES FRÈRES
LUCIEN, WILLIAMS ET CLAUDE

Gage de ma tendre affection.

A MES ONCLES ET TANTES

A MES COUSINS ET COUSINES

A MONSIEUR LE COLONEL ED. MAYER

Hommage de mon admiration et de mon profond respect.

A MES CHERS AMIS
MONSIEUR ET MADAME LUCIEN LÉVI-BRAM

Témoignage de ma vive affection et de ma profonde reconnaissance.

A MON AMI
MONSIEUR MARCEL GOUZIL
Elève de l'Ecole Normale de Savenay

Qui fut pour ma sœur un correspondant si aimable et si respectueux.

A TOUS MES AMIS

A MON PREMIER MAITRE EN PHARMACIE

MONSIEUR LÉO RIGNAULT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
et des Asiles de la Seine

A MON VÉNÉRÉ MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. HÉRAIL

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie d'Alger

A TOUS MES MAITRES

de la Faculté et des Hôpitaux d'Alger

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MUSSO

Professeur de Pharmacie

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Professeur de Physique médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR SÉNEVET

Professeur de Parasitologie et Zoologie médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR FOURMENT

Professeur de Botanique et de Matière médicale

A MONSIEUR TAILLIART

Recteur de l'Université d'Alger

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBLANC

Doyen de la Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie d'Alger

Je dédie respectueusement cette thèse.

AVANT - PROPOS

Avant de faire l'exposé de notre étude, il nous est infiniment agréable d'exprimer ici, à nos excellents maîtres de la Faculté d'Alger, notre profonde reconnaissance pour l'enseignement scientifique qu'ils nous ont prodigué avec un si complet dévouement.

Le temps ne pourra pas effacer le souvenir si agréable de notre scolarité passée auprès d'eux; nous leur devons le meilleur de nous-même.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre affection sincère et de notre profond attachement.

M. le professeur Musso nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, après en avoir inspiré le sujet.

Nous conserverons toujours un souvenir ému, des quelques mois trop courts passés dans son laboratoire, qui nous ont permis de connaître mieux encore, et d'apprécier davantage, les hautes qualités du Maître. Ses précieux conseils ne nous ont jamais manqué, et sa bienveillance paternelle nous a vraiment soutenu et encouragé au cours de notre travail.

Nous le prions de vouloir bien accepter ici le témoignage de notre profonde gratitude et l'hommage de notre affectueux respect.

Nos remercîments bien sincères vont également à M. le professeur Portes qui nous prodigua si aimablement ses conseils, et à MM. les professeurs Sénevet et Fourment, qui ont bien voulu nous honorer en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis d'adresser à Mademoiselle Perrin, assistante de Laboratoire, dont l'aide bienveillante nous a toujours servi, nos sentiments de reconnaissance et l'hommage de notre profond respect.

Nous ne saurions omettre de remercier notre cher ami, M. Georges Elghozy, préparateur de Cours, qui montra toujours un si grand empressement à nous être utile et dont nous garderons le meilleur souvenir.

Terminant notre scolarité, il nous est particulièrement agréable d'exprimer à Monsieur le Recteur de l'Université d'Alger, et à Monsieur le Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, nos sentiments de profond respect, et notre vive gratitude pour l'appui bienveillant que nous avons toujours trouvé auprès d'eux durant nos études.

INTRODUCTION

Le groupe du pyrazol a fourni à la thérapeutique deux médicaments importants, le pyramidon et l'antipyrine, qui occupent une toute première place parmi les médicaments analgésiques et antithermiques.

La découverte récente du « Dioxypyramidon », obtenu à partir de l'un d'eux, et qui paraît appelé à un bel avenir thérapeutique, augmente encore l'intérêt qui s'attache à l'étude de ces composés.

La place importante qu'ils occupent en thérapeutique, explique d'ailleurs qu'une littérature touffue leur ait été consacrée.

Au point de vue purement pharmaceutique, le dosage de ces corps qui présentent un si réel intérêt, a donné lieu à bien des recherches, et de nombreuses méthodes ont été élaborées pour effectuer ce dosage.

Faire une étude comparée de ces méthodes d'analyse, en définissant le degré de précision et la valeur pratique de chacune, nous parut d'abord un sujet intéressant de recherches; mais, une courte bibliographie nous apprit bien vite que ce travail venait d'être fait (5), * ce qui nous obligea à orienter nos recherches dans une direction différente.

M. le professeur Musso eut la bienveillance d'attirer notre attention sur le dosage du pyramidon; il nous fit remarquer le caractère peu spécifique des procédés de dosage habituels, et, soulignant à nos yeux les pro-

---

* *Les nombres mis entre parenthèses renvoient aux nombres correspondants de l'index bibliographique.*

priétés réductrices si marquées du pyramidon, nous montra combien il serait intéressant de pouvoir doser ce corps par oxydation.

Ces considérations si justifiées décidèrent du sens que nous avons donné à notre travail.

La présente thèse comprend trois parties :

La première renferme l'exposé des méthodes qui permettent de doser le pyramidon seul ou dans un mélange.

Dans la seconde, consacrée à l'étude des propriétés réductrices du pyramidon, nous indiquons le résultat de nos recherches faites en vue de doser le pyramidon par oxydation.

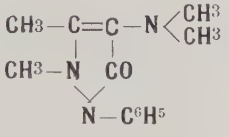
A ces deux parties, nous dûmes en ajouter une troisième, car, en étudiant la précipitation du pyramidon par le chlorure mercurique, nous fîmes des observations qui confirment l'existence d'un nouveau dérivé chloromercurique du pyramidon, à l'étude sommaire duquel est consacrée la troisième partie de notre thèse.

PREMIERE PARTIE

Les méthodes de dosage du pyramidon

Généralités

Le pyramidon ou diméthylaminoantipyrine répond à la formule globale $C^{13}H^{17}N^3O$, et à la formule de constitution :



Il diffère de l'antipyrine par substitution du groupement $-N\langle^{CH^3}_{CH^3}$ à un H en position 4.

L'existence de cette fonction amine explique que le pyramidon possède des propriétés basiques et des propriétés réductrices plus marquées que l'antipyrine.

En présence de certains indicateurs colorés comme l'hélianthine et la teinture de cochenille, il révèle une fonction monoacide. Cette propriété a été mise à profit pour effectuer le dosage du pyramidon par alcalimétrie.

Il forme avec la plupart des acides des sels stables, et en particulier avec l'acide chlorhydrique, un chlorhydrate de formule $C^{13}H^{17}N^3O$, HCl.

La présence de trois atomes d'azote dans la molécule du pyramidon explique sa précipitation par l'acide picrique et par l'acide silicotungstique. Ces propriétés que le pyramidon partage avec l'antipyrine peuvent servir au dosage de l'un ou de l'autre de ces médicaments.

Traité à chaud par une lessive alcaline, le pyramidon libère avec la plus grande facilité la diméthylamine, propriété qui peut servir à son dosage.

On utilise parfois sa grande solubilité dans le chloroforme, pour l'extraire des milieux plus ou moins complexes dans lesquels on veut le doser.

CHAPITRE I

Examen des procédés qui permettent de doser le pyramidon

1° Dosage alcalimétrique direct

Procédé Pégurier (23)

Ce procédé, le premier en date, utilise la fonction monobasique que révèle le pyramidon en présence de l'hélianthine ou de la teinture de cochenille.

Le technique en est la suivante :

Technique. — Dissoudre 0 gr. 231 du pyramidon à essayer (PM =231) dans 10 cm^3 d'eau distillée; verser la solution dans un vase à précipité, ajouter III ou IV gouttes de teinture de cochenille (ou d'hélianthine). Mêler bien le tout; verser l'acide oxalique (ou sulfurique) N/10 jusqu'à virage indiquant une réaction acide.

Si le pyramidon à essayer est pur, on doit employer 10 cm^3 de liqueur acide N/10.

La quantité Q de pyramidon pur, contenue dans 100 gr. de l'échantillon analysé, est donnée par la formule:

$$Q = n \times 10$$

dans laquelle n représente en centimètres cubes le volume de liqueur titrée employé.

Ce procédé est très simple et il offre l'avantage de ne pas être en défaut quand on a affaire à un pyramidon souillé d'antipyrine.

Seule, la réaction finale est délicate à saisir, — inconvénient fréquent en alcalimétrie, — et ne se discerne bien qu'avec un peu d'habitude.

Le procédé Pégurier a été adopté avec quelques modifications par la Commission du Codex de 1908; mais, de nombreuses erreurs s'étant glissées dans le texte, le dosage du pyramidon par la méthode officielle était impraticable. Aussi, après avoir suscité de nombreux commentaires (9) (16) (24), le texte du dosage fut-il remanié par le supplément au Codex de 1920.

2° Dosage alcalimétrique indirect
Procédé Astruc et Pégurier (2)

On précipite le pyramidon par un excès d'acide picrique, et on dose, dans une partie aliquote du filtrat, l'acide picrique restant. De la quantité d'acide picrique combinée, on déduit le poids du pyramidon mis en expérience.

Technique. — On pèse 0 gr. 231 du pyramidon à essayer (PM =231) que l'on fait dissoudre dans 10 cm^3 d'eau. On ajoute 40 cm^3 de solution N/20 d'acide picrique (à 11 gr. 45 par litre).

On agite quelques minutes avec une baguette de verre, de manière que le précipité se forme bien, et on filtre. On recueille 25 cm^3 de filtratum dans un cristallisoir, et l'on ajoute quatre ou cinq gouttes de phénolphtaléine.

On titre l'excès d'acide au moyen d'une solution N/10 de potasse ou de soude, jusqu'à virage au rouge.

On note le nombre n de centimètres cubes d'alcali titré employé.

La quantité de pyramidon, contenue dans 100 gram-

mes d'échantillon analysé, est donnée par la formule :

$$Q = (40 - 4\ n) \times 5$$

Cette méthode repose sur une réaction chimique analogue à celle qui a été déjà utilisée par Lemaire pour le dosage de l'antipyrine.

3° Dosage alcalimétrique après saponification
Procédé Oliveri-Mandala et Calderado (21)

Le pyramidon, traité par une solution concentrée de potasse, libère avec la plus grande facilité, la diméthylamine qu'il suffit de recueillir et de doser alcalimétriquement.

Le dosage doit être conduit de la manière suivante :

Technique. — 1 gr. environ de pyramidon est mis en suspension dans 50 cm^3 de potasse au demi, dans un vase en verre d'Iéna d'une capacité de 100 cm^3 environ, muni d'un bouchon percé de deux trous; l'un de ces trous permet l'arrivée d'un courant d'hydrogène produit par un appareil de Kipp; on règle l'intensité du courant gazeux de manière que son arrivée au sein du liquide ne soit pas trop tumultueuse ; l'autre orifice met le matras en communication avec le tube d'un réfrigérant descendant, muni d'un tube à boule dont l'extrémité plonge dans une solution au demi normale d'acide sulfurique.

On chauffe le contenu du ballon, et on arrête l'opération lorsque la moitié du liquide a distillé.

Si l'on continuait de chauffer jusqu'à production de fumées blanches, on provoquerait la décomposition du pyramidon, et, la quantité d'alcali nécessaire pour saturer l'excès d'acide, serait dans ce cas, inférieure à celle prévue par la théorie.

Pour éviter la rupture du récipient dans lequel on chauffe en présence de potasse, les auteurs recommandent de chauffer au bain d'air, ou mieux, au bain d'huile.

L'opération terminée, on titre l'excès d'acide sulfurique, au moyen d'une solution semi-normale d'alcali, en employant le méthylorange comme indicateur.

Pour calculer la richesse en pyramidon pur du produit examiné, on se servira de la formule suivante :

$$\text{Pyramidon p. 100} = \frac{100.\ a}{8{,}64\ P}$$

dans laquelle, P est le poids de la prise d'essai, a le nombre de cm^3 d'acide sulfurique N/2 employé, et 8,64 le nombre de cm^3 d'acide sulfurique N/2 nécessaire pour saturer la méthylamine provenant de 1 gr. de pyramidon pur.

Ce procédé de dosage reste applicable en présence de l'antipyrine.

4° Dosage sous forme de chlorhydrate de pyramidon

Méthode d'Hanson (13)

Le milieu dans lequel on veut doser le pyramidon est alcalinisé par la soude et épuisé par le chloroforme. La solution chloroformique est évaporée, et laisse un résidu qu'on transforme en chlorhydrate, par plusieurs évaporations avec l'acide chlorhydrique.

On reprend ce résidu par l'eau, ajoute du nitrate d'argent en excès, quelques gouttes d'acide azotique, et titre l'excès de nitrate d'argent par le sulfocyanure.

Cette méthode consiste, comme on le voit, à transfor-

mer le pyramidon en chlorhydrate, et à doser dans le sel obtenu, le chlore par une méthode volumétrique qui n'est autre que la méthode de Charpentier.

Pour définir la composition du chlorhydrate de pyramidon, Aubouy (3) y dosait pondéralement le chlore à l'état de chlorure d'argent.

Ayant observé en outre que la potasse déplaçait le pyramidon de ses sels, Aubouy appliqua au dosage des acides combinés au pyramidon, et en particulier au dosage de l'acide chlorhydrique, la méthode acidimétrique qui lui donna d'excellents résultats.

On conçoit dès lors qu'on pourrait doser le pyramidon, en le transformant en chlorhydrate d'après la méthode d'Hanson, et en dosant dans ce sel, l'acide chlorhydrique combiné au pyramidon, par la méthode acidimétrique préconisée par Aubouy.

5° Dosage pondéral par l'acide silicotungstique

Procédé Javillier (14)

La précipitation du pyramidon par l'acide silicotungstique, peut servir au dosage précis du pyramidon (Javillier). Celui-ci se comporte de façon un peu particulière à l'égard de cet acide, trois molécules de pyramidon se combinant à une molécule de l'acide silicotungstique tétrabasique.

La précipitation se fait dans les meilleures conditions lorsqu'on ajoute le réactif silicotungstique à la solution aqueuse de pyramidon acidifiée par 1 p. 100 d'acide chlorhydrique.

Le précipité obtenu, lavé, séché et soumis à la calcination, laisse un résidu de silice et d'anhydride tungs-

tique qu'on pèse. Du poids de ce résidu, on déduit le poids du pyramidon mis en expérience, sachant que :

1 gr. du mélange résiduel $SiO^2 + WO^3$ correspond à 0 gr. 2436 de pyramidon.

6° Dosage du pyramidon par extraction au moyen d'un solvant

On extrait le pyramidon de ses solutions alcalines ou ammoniacales, à l'aide du chloroforme; la solution chloroformique évaporée laisse un résidu qu'on pèse.

Cette méthode préconisée pour la première fois par Patein (22), donnerait d'après Elliot (10), des résultats tout aussi satisfaisants que celle à l'acide chlorhydrique, avec laquelle on obtient très difficilement un résidu exempt d'acide libre.

Pour obtenir des résultats exacts, le résidu abandonné par le chloroforme, doit être séché puis pesé aussi rapidement que possible, car il a tendance à augmenter de poids au bout de quelques instants.

CHAPITRE II

Examen sommaire des procédés qui permettent d'effectuer le dosage du pyramidon dans un mélange

Le pyramidon se trouve quelquefois mélangé à des substances qu'on lui ajoute, soit dans un but thérapeutique, soit dans un but frauduleux.

On l'associe fréquemment à des médicaments hypnotiques dont il paraît, à faible dose, renforcer l'action (von Noorden) (20) ; son action analgésique est elle-même notablement renforcée lorsqu'on l'additionne de petites quantités d'hypnotiques (Starkenstein) (26).

On peut avoir à doser le pyramidon dans l'un de ces mélanges.

Nous indiquerons ici sommairement les procédés préconisés pour effectuer le dosage du pyramidon, en présence de l'aspirine ou de l'antipyrine, seuls produits pour lesquels on ait prévu un mode opératoire particulier.

Premier cas - Mélange pyramidon-antipyrine

Dans ce cas, on peut doser le pyramidon en employant la méthode alcalimétrique de Pégurier, ou la méthode par saponification d'Oliveri-Mandala et Calderado, les deux procédés étant directement applicables en présence de l'antipyrine.

On peut encore utiliser le mode d'essai indiqué par

Patein (22), qui consiste à précipiter l'antipyrine sous forme de diantipyrine-méthane par action du formol et de l'acide chlorhydrique à chaud, à filtrer après dilution et alcalinisation par l'ammoniaque, et à épuiser le filtrat par le chloroforme : la solution chloroformique évaporée abandonne un résidu qu'on pèse et qui est constitué par le pyramidon.

La détermination du point de fusion du mélange, donnerait aussi des indications intéressantes sur sa teneur en pyramidon ; une courbe a été construite à cet effet, qui indique précisément les points de fusion de mélanges en proportions variées d'antipyrine et de pyramidon (Mlle Perrin) (25).

Second cas - Mélange pyramidon-aspirine.

Dans le cas où le pyramidon est additionné d'aspirine, son dosage alcalimétrique ne peut se faire directement, qu'en tenant compte du fait que l'aspirine substance acide, sature plus ou moins complètement le pyramidon — 180 grammes d'aspirine équivalant à 1000 cm^3 de liqueur normale acide.

MM. Oliveri-Mandala et Calderado ont fondé sur ce principe, un procédé de détermination du mélange des deux corps (21).

Ce procédé d'ailleurs serait en défaut, si le mélange renfermait une troisième substance.

Dans ce cas plus complexe, le dosage du pyramidon ne pourrait se faire, qu'en employant la méthode par saponification indiquée par les mêmes auteurs et citée précédemment. Cette méthode reste, en dernière analyse, la seule qui permette de doser le pyramidon lorsque les procédés habituels sont en défaut.

Or, d'après M. Borloz (5), sa précision serait contestable.

Nous n'avons pu, faute de temps, faire des expériences qui nous eussent permis peut-être de confirmer ou d'infirmer cette opinion. Quoiqu'il en soit, cette méthode, même si elle est précise, ne saurait être d'un emploi commode dans un laboratoire d'officine, à cause des manipulations longues et délicates qu'elle exige et du matériel spécial qu'elle met en œuvre (réfrigérant, appareil de Kipp, etc.).

DEUXIÈME PARTIE

Essais de dosage du pyramidon par oxydation

Généralités

Si on examine les méthodes qui permettent d'effectuer le dosage du pyramidon, on voit que deux seulement présentent l'avantage d'être d'une application facile et d'une exécution rapide : la première est la méthode alcalimétrique de Pégurier; l'autre, la méthode à l'acide picrique, d'Astruc et Pégurier.

Par leur simplicité, ces méthodes rendent de réels services qui justifient leur emploi dans la pratique courante.

On peut être surpris cependant de constater que, pour un médicament de l'importance du pyramidon, on ne dispose pas d'une méthode de dosage à la fois rapide et plus spécifique que les deux méthodes précédentes. Celles-ci présentent en effet, le sérieux inconvénient de ne pouvoir être employées au dosage du pyramidon, dans des cas pourtant bien simples et qu'on rencontre couramment en Pharmacie. Pour ne citer qu'un exemple, en présence du bicarbonate de sodium qu'on associe assez fréquemment au pyramidon, le dosage du pyramidon ne saurait être fait par les procédés habituels, l'addition au pyramidon d'une substance alcaline, gênant évidemment son dosage par les procédés alcalimétriques.

Nous avons déjà signalé que la méthode de dosage par saponification, de MM. Oliveri-Mandala et Calderado, présentait l'avantage d'être d'une application plus générale que les autres méthodes, mais nous avons aussi indiqué les raisons susceptibles de restreindre son emploi.

Les considérations qui précèdent nous ont incité à rechercher un nouveau procédé de dosage, précis et d'une exécution facile, permettant de doser le pyramidon même dans des mélanges complexes.

Pour atteindre ce résultat, nous nous sommes adressé aux propriétés réductrices si marquées du pyramidon. On sait, en effet, que ce corps réduit à froid le nitrate d'argent et le chlorure d'or, qu'il ramène les sels ferriques à l'état de sels ferreux, et que la plupart de ses réactions sont fondées sur son oxydation facile par les réactifs.

Il était d'autant plus naturel de songer à exploiter ces propriétés en vue du dosage du pyramidon, qu'on a pu doser par oxydation au moyen de l'acide arsénique, l'antipyrine qui pourtant jouit de propriétés réductrices moins marquées que le pyramidon (6).

D'ailleurs, des essais ont déjà été faits dans ce sens (5), mais les oxydants employés, eau oxygénée, bichromate de potassium, etc...., n'ont pas fourni de résultats intéressants.

En tenant compte de ces faits, nous avons fait agir sur le pyramidon, d'autres réactifs parmi lesquels certains ont paru susceptibles d'être utilement employés pour doser le pyramidon par oxydation.

Nous avons observé, par exemple :

1° Que le pyramidon réduit à froid l'acide iodique, en libérant de l'iode;

2° Qu'il réduit le ferricyanure de potassium en milieu alcalin, à l'état de ferrocyanure;

3° Qu'il réduit l'acide phosphomolybdique en produisant une belle coloration bleue due aux sous-oxydes de molybdène formés.

Ces propriétés réductrices, qui distinguent si nettement le pyramidon de l'antipyrine doivent évidemment être rapportées à la fonction amine du pyramidon.

Nous allons examiner ces trois réactions en indiquant les remarques ou les applications qu'elles nous ont suggérées.

CHAPITRE I

Action du pyramidon sur l'acide iodique

Le pyramidon réduit *à froid* l'acide iodique, en libérant de l'iode qu'on peut mettre en évidence au moyen de l'empois d'amidon.

Si on mélange des solutions aqueuses diluées de pyramidon et d'acide iodique, le liquide qui était incolore et limpide, prend une coloration jaune qui s'accentue peu à peu, puis on voit apparaître assez brusquement un précipité jaune clair, qui brunit rapidement.

Ce précipité se produit au bout d'un certain temps, et il apparaît avec une telle brusquerie, que cette réaction constitue, à n'en pas douter, une « *réaction à retardement* », analogue à celles qu'on utilise en analyse, pour faire l'essai chronométrique rapide de certains corps (thiophène, acétone..., etc.).

On peut la réaliser d'une manière saisissante en opérant de la façon suivante :

Dans un tube à essai de capacité suffisante, 10 cm^3 de solution aqueuse de pyramidon à 20 grammes par litre, sont additionnés de 10 cm^3 de solution décinormale d'acide sulfurique, et de 3 cm^3 de solution aqueuse d'acide iodique à 1 p. 100.

Aussitôt après la mesure de l'acide iodique qui doit se faire aussi rapidement que possible, on ferme le tube avec le pouce de la main gauche, et on lui imprime deux secousses verticales, en lisant au même moment, sur un chronomètre, la position des aiguilles.

En examinant le liquide par transparence et face à la lumière, on voit se former brusquement, un précipité jaune clair qui devient rapidement brun : ce précipité apparaît au bout de deux minutes environ. En même temps, le liquide prend la coloration bleu-violet qui se développe dans toute réaction d'oxydation du pyramidon.

Le même retard dans l'apparition du précipité, s'observe rigoureusement, si on renouvelle cette expérience en employant le même tube, les mêmes volumes de réactifs, et en opérant à la même température.

Voici, à titre d'exemple, les résultats obtenus à la température de 14°, en employant un tube de 20 cm. de long. et de 20 mm. de diamètre. On a fait agir 10 cm³ de solutions de pyramidon de concentrations différentes sur 3 cm³ d'acide iodique à 1 p. 100, en présence de 10 cm³ d'acide sulfurique N/10; trois expériences successives ont été faites pour chaque concentration.

Concentration en pyramidon	Retard observé
23 gr. 10 par litre	3 minutes 42 secondes
	» 43 secondes
	» 41 secondes
20 gr. 00 par litre	2 minutes 1 seconde
	» id. »
	» id. »
15 gr. 00 par litre	1 minute 10 secondes
	» id. »
	» id. »
10 gr. 00 par litre	1 minute
	»
	»

5 gr. 00 par litre	1 minute	18 secondes
	»	id. »
	»	id. »

Dans cette réaction, l'acide iodique oxyde le pyramidon en passant à l'état d'acide iodhydrique, et celui-ci, se trouvant en présence d'un excès d'acide iodique, est oxydé à son tour avec mise en liberté d'iode.

L'apparition de l'iode dans le milieu, est donc corrélative de l'oxydation du pyramidon par l'acide iodique; et, comme celle-ci se fait lentement, le milieu s'enrichit progressivement en iode, jusqu'à ce que, se trouvant sursaturé, il se produise brusquement une véritable décharge d'iode métalloïdique.

Cette réaction révèle, en somme, le caractère progressif du phénomène étudié, à savoir : l'oxydation du pyramidon par les réactifs.

Nous n'avons pas essayé de l'utiliser en vue du dosage, car l'iode aussitôt libéré, donne naissance à un dérivé iodé.

CHAPITRE II

Action du pyramidon sur le ferricyanure de potassium

Pégurier (23) a montré, qu'une solution aqueuse de pyramidon, chauffée à l'ébullition avec du ferricyanure de potassium et de l'*acide chlorhydrique,* prenait une coloration bleu-verdâtre.

Gay et Fortuné (12) avaient déjà fait la même observation au sujet de l'antipyrine.

Le « Dioxypyramidon », qui dérive du pyramidon par oxydation, donnerait aussi la même réaction (7).

En milieu alcalin, nous avons observé que le ferricyanure de potassium est réduit *à froid* par le pyramidon à l'état de ferrocyanure, tandis que l'antipyrine est sans action sur lui. Le fait peut être vérifié de la manière suivante :

Dans deux verres A et B, on met 50 cm^3 environ de solution aqueuse de ferricyanure de potassium à 5 p. 100, et V ou VI gouttes de soude diluée.

On ajoute dans l'un, une pincée de pyramidon pulvérisé, et dans l'autre, une quantité équivalente d'antipyrine; on agite pour dissoudre.

Après quelques minutes de contact, on acidifie faiblement les liquides en présence de tournesol, filtre de part et d'autre, et ajoute dans chaque filtrat, quelques gouttes de perchlorure de fer dilué.

L'addition de ce réactif produit, dans le liquide ren-

fermant le pyramidon, une coloration bleue intense due au ferrocyanure ferrique formé, et dans l'autre, un précipité rouge qui se dissout par agitation, mais persiste si on ajoute du chlorure ferrique en quantité suffisante.

La réduction du ferricyanure de potassium en milieu alcalin par le pyramidon, pourrait peut-être servir au dosage du pyramidon par oxydation; nous n'avons pas essayé d'en tirer parti.

Il est probable cependant que des résultats intéressants seraient obtenus dans ce sens, en dosant le ferrocyanure formé au moyen du permanganate de potassium, et en employant comme indicateur l'érioglaucine A ou l'ériovert B préconisés récemment par Knop, pour le dosage manganimétrique de l'acide ferrocyanhydrique (15).

CHAPITRE III

Action du pyramidon sur l'acide phosphomolybdique

Lorsqu'on chauffe à l'ébullition une solution aqueuse de pyramidon avec de l'acide phosphomolybdique, il se développe une coloration bleue intense.

Si on ajoute au liquide obtenu une solution diluée de permanganate de potassium, la coloration s'atténue, finit par disparaître, et l'acide phosphomolybdique en excès colore le liquide en jaune.

Cette réaction se produit encore avec une solution de pyramidon à 1 p. 100.000.

Nous l'avons appliquée, d'une part, au dosage colorimétrique du pyramidon, d'autre part, à son dosage molybdo-manganimétrique.

On essayerait en vain de substituer à l'acide phosphomolybdique jaune, le réactif phosphorique molybdique qui sert de base à la méthode molybdo-manganimétrique de MM. Fontès et Thivolle (11), ce réactif ne donnant avec le pyramidon qu'une faible coloration bleue.

Les acides agissent différemment sur cette réaction colorée.

Tandis que cette réaction paraît n'être pas influencée par de petites quantités des acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique et acétique, l'acide azotique l'empêche de se produire. Tous les acides concentrés

l'entravent, sauf cependant l'acide chlorhydrique, dont des doses même considérables paraissent ne pas nuire sensiblement à l'intensité de la coloration obtenue.

La richesse en acide phosphorique libre du réactif phosphorique-molybdique, explique peut-être la coloration faible que donne ce réactif avec le pyramidon (18).

En vue d'appliquer cette réaction au dosage du pyramidon par oxydation, nous en avons fait une étude expérimentale dont les conclusions peuvent être résumées de la façon suivante :

1° *Deux quantités égales de pyramidon, agissant en solution aqueuse, sur une même quantité d'acide phosphomolybdique, sous le même volume, à la même température, et pendant le même temps, donnent deux liquides colorimétriquement identiques, et dont la décoloration nécessite exactement, les mêmes quantités de permanganate de potassium.*

Ce fait ne se trouve vérifié qu'à condition d'opérer sur de *faibles quantités de pyramidon,* et de décolorer les liquides, *après leur complet refroidissement ;*

2° *Un excès d'acide phosphomolybdique nuit à l'action réductrice du pyramidon, et il existe, pour chaque concentration en pyramidon, une concentration en acide phosphomolybdique, qui correspond à un optimum dans l'action réductrice exercée par le pyramidon* ;

3° *Si, dans des conditions identiques d'expérience, on fait agir des quantités de pyramidon qui soient entre elles comme les nombres* 1, 2, 3 *et* 4, *sur une même quantité d'acide phosphomolybdique, correspondant à l'action réductrice optima pour la valeur* 4, *et qu'on*

compare entre elles les quantités de permanganate de potassium nécessaires pour décolorer les liquides obtenus, on n'observe jamais que ces quantités soient exactement proportionnelles aux quantités de pyramidon mises en œuvre ;

4° *On se rapproche sensiblement de cette proportionnalité, si l'on a soin de diminuer convenablement la quantité d'acide phosphomolybdique, et si l'on compare entre elles des solutions de pyramidon, de concentrations aussi voisines que possible.*

Dans la pratique, nous avons obtenu les résultats les meilleurs, en faisant agir pendant dix minutes, à la température de l'eau bouillante, 10 cm^3 d'acide phosphomolybdique à 50 grammes par litre, sur 10 cm^3 de solutions de pyramidon de concentration au plus égale à 0 gr. 50 par litre, et renfermant en outre 5 cm^3 d'acide chlorhydrique.

En tenant compte des faits qui précèdent, la réduction de l'acide phosphomolybdique par le pyramidon, peut servir au dosage du pyramidon par oxydation, et nous avons mis au point deux procédés de dosage : l'un colorimétrique, l'autre volumétrique.

1° Dosage colorimétrique du pyramidon par l'acide phosphomolybdique

Principe. — Ce procédé consiste à traiter une solution aqueuse du produit à examiner par l'acide phosphomolybdique, à la température de l'eau bouillante, puis à comparer au colorimètre la coloration obtenue, avec celle fournie, dans les mêmes conditions, par une solution de pyramidon de concentration connue.

Les réactifs nécessaires sont les suivants :

1° *Une solution aqueuse d'acide phosphomolybdique à 50 grammes par litre,* ou *réactif oxydant.* Ce réactif s'obtient en dissolvant à chaud l'acide phosphomolybdique finement pulvérisé. Il est parfois nécessaire de faire bouillir pendant une dizaine de minutes pour obtenir la solubilisation complète du produit, car l'acide phosphomolybdique du commerce laisse fréquemment un résidu blanc difficilement soluble à froid ;

2° *Des solutions chlorhydriques titrées de pyramidon,* renfermant par litre 5 cm³ d'acide chlorhydrique pur, et respectivement : 0 gr. 500, 0 gr. 375, 0 gr. 250 et 0 gr. 125 de pyramidon (solutions titrées n^{os} 1, 2, 3 et 4).

Le dosage s'effectue de la manière suivante :

Technique. — Dans une fiole jaugée d'un litre, on dissout 0 gr. 500 de pyramidon à analyser, à la faveur de 5 cm³ d'acide chlorhydrique pur et d'une quantité d'eau suffisante. Après dissolution complète, on ajoute de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge. 10 cm³ exactement mesurés de la solution ainsi obtenue sont mis dans un tube Pyrex de capacité suffisante, et, dans quatre autres tubes numérotés de 1 à 4, on met respectivement 10 cm³ exactement mesurés de chacune des solutions chlorhydriques titrées.

En opérant aussi simultanément que possible, on ajoute dans les différents tubes, 10 cm³ de réactif oxydant — l'usage d'une burette de 50 cm³ permet de faire la répartition rapide de ce réactif. Les tubes sont plongés en même temps, dans de l'eau en pleine ébullition où on les laisse pendant dix minutes. Au bout de ce temps, on les retire simultanément puis on les immerge dans l'eau froide.

Lorsque les liquides sont complètement refroidis — ce qui demande environ cinq minutes — chacun d'eux est transvasé quantitativement dans un ballon jaugé de 100 cm^3. On rince à plusieurs reprises le tube avec quelques centimètres cubes d'eau distillée, en joignant les eaux de lavage au contenu du ballon, et on finit de remplir ce dernier jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

La solution colorée obtenue à partir du produit analysé, est alors comparée à l'aide d'un colorimètre de Duboscq, à celle des solutions étalons qui s'en rapproche le plus.

Soient A la hauteur lue au colorimètre pour la solution étalon renfermant P grammes de pyramidon par litre, et B la hauteur lue au colorimètre pour la solution à doser. Si on désigne par p, la quantité de pyramidon pur, contenue dans 0 gr. 50 de produit, on a :

$$\frac{A}{B} = \frac{p}{P}$$

d'où

$$p = \frac{A \times P}{B}$$

100 grammes de pyramidon analysé, renferment dès lors une quantité Q de pyramidon pur, donnée par la formule :

$$Q = p \times 200$$

Le procédé que nous venons de décrire donne des résultats très satisfaisants, à condition toutefois, d'observer les recommandations suivantes :

1° Faire les lectures colorimétriques à la chambre noire et en lumière picrique, en interposant un verre dépoli entre la solution picrique et le colorimètre (8) ;

2° Régler la position relative du colorimètre et de la source lumineuse, ainsi que la position du miroir, de sorte que, la solution étalon étant vue dans les deux godets sous la même épaisseur, l'œil aperçoive, à travers la lunette, une plage colorée de nuance uniforme.

A ce moment seulement, remplacer dans l'un des godets, la solution étalon par la solution à doser, et rétablir l'uniformité de teinte.

3° Choisir pour chaque dosage la hauteur la plus convenable de la solution à doser, et, se plaçant à trois hauteurs différentes voisines de l'optima, faire pour chacune trois lectures dont on prendra la moyenne. L'écart entre les différentes lectures ne doit pas dépasser trois dixièmes ;

4° Ne pas regarder plus de dix secondes de suite dans la lunette, car, si l'observation dure plus longtemps, l'œil devient incapable d'apprécier de légères différences de teintes (19).

Valeur du procédé. — Ce procédé fournit des résultats précis, mais il exige une certaine habitude des lectures colorimétriques.

Il présente l'*avantage* de pouvoir être employé au *dosage du pyramidon en présence des substances acides, neutres ou alcalines,* à condition cependant que ces substances soient *sans action apparente sur l'acide phosphomolybdique.*

Il va de soi qu'il ne saurait servir à doser le pyramidon, en présence de substances capables de réduire l'acide phosphomolybdique, ou de donner avec lui un précipité.

2° Dosage molybdo-manganimétrique du pyramidon

Nous avons vu précédemment, que la coloration obtenue en faisant agir le pyramidon sur l'acide phosphomolybdique, disparaissait par addition de permanganate de potassium.

Cette propriété sert de base à notre procédé de dosage molybdo-manganimétrique.

Ce procédé nécessite une solution de permanganate de potassium renfermant 0 gr. 30 de ce sel par litre, et, en outre, les mêmes réactifs que la méthode colorimétrique, à savoir :

1° *Une solution d'acide phosphomolybdique à 50 grammes par litre (Réactif oxydant) ;*

2° *Des solutions chlorhydriques titrées de pyramidon* à 0 gr. 500, 0 gr. 375, 0 gr. 250 et 0 gr. 125 par litre (solutions titrées 1, 2, 3 et 4).

Le dosage se fait de la manière suivante :

Technique. — Dans une fiole jaugée d'un litre, on dissout 0 gr. 500 de produit à analyser, à la faveur de 5 cm^3 d'acide chlorhydrique pur, et d'une quantité d'eau suffisante; on complète jusqu'au trait de jauge, par addition d'eau distillée.

On met, dans deux tubes Pyrex d'une capacité suffisante, 10 cm^3 exactement mesurés de la solution obtenue, et, dans quatre autres tubes numérotés de 1 à 4, respectivement 10 cm^3 de chacune des solutions chlorhydriques titrées de pyramidon.

En opérant aussi simultanément que possible, on ajoute dans les différents tubes 10 cm^3 de réactif oxydant, qu'on mesure rapidement à l'aide d'une burette.

Les tubes sont alors plongés en même temps dans de

l'eau en pleine ébullition où on les laisse pendant dix minutes, puis on les immerge dans l'eau froide où on les laisse cinq minutes environ.

Les liquides étant alors complètement refroidis, chacun d'eux est transvasé quantitativement, à l'aide d'un agitateur, dans un ballon de 150 cm^3 environ. On rince par trois fois le tube avec quelques centimètres cubes d'eau distillée, en joignant les eaux de lavage au contenu du ballon. Cette opération doit se faire rapidement pour chacun des tubes.

On procède ensuite à la décoloration des différents liquides au moyen du permanganate, en ayant soin d'intercaler ceux qui proviennent des tubes témoins numérotés entre ceux qui proviennent des deux tubes non numérotés et qui renferment le pyramidon à analyser.

L'affusion de la solution de permanganate dans ces liquides, doit se faire *avec la même rapidité* : centimètre cube par centimètre cube d'abord, puis deux gouttes par deux gouttes, et enfin goutte à goutte, lorsque la teinte verte est très atténuée. Chaque addition de permanganate doit être suivie d'*agitation, pendant cinq ou six secondes au moins.* On cesse l'addition du permanganate, lorsque le liquide vu à la hauteur de l'œil et examiné sur fond blanc, ne présente plus *aucune trace de vert,* sans pousser jusqu'à teinte rosée du liquide.

Calcul. — Soient N_1 et N_2, les quantités de liqueur permanganique nécessaires pour décolorer les liquides qui proviennent des tubes non numérotés (pyramidon à analyser) ; soient n_1, n_2, n_3, n_4, les quantités de cette même liqueur nécessaires pour décolorer les liquides qui proviennent des témoins.

On fait la moyenne des nombres N_1 et N_2, soit N.

On compare N à celui des nombres n_1, n_2, n_3, n_4, qui s'en rapproche le plus.

La quantité p de pyramidon pur, contenue dans 0 gr. 500 de produit, est donnée par la formule :

$$p = \frac{T \times N}{n}$$

Dans laquelle T représente la teneur en pyramidon de la solution étalon la plus proche dont la décoloration a nécessité n cm³ de liqueur permanganique.

0 gr. 50 du produit examiné renfermant p grammes de pyramidon pur, la quantité de pyramidon contenue dans 100 grammes de produit soumis à l'analyse, est égale à :

$$p \times 200$$

Exemple. - trouvé : $N_1 = 12,70$ $\quad n_1 = 20,30$

$N_2 = 12,75$ $\quad n_2 = 15,65$

$n_3 = 10,75$

$n_4 = 5,5$

$$N = \frac{N_1 + N_2}{2} = 12,725$$

$n = 10,75$ est le nombre précédent le plus proche de N

on a :

$$p = \frac{0,250 \times 12,725}{10,75} = 0 \text{ gr. } 295$$

P (pour 100 grammes) = 0 gr. 295 × 200 = 59 gr. 00

Valeur du procédé. — Ce procédé de dosage présente sur notre méthode colorimétrique, l'avantage d'être d'une application plus générale et de dispenser de l'emploi d'un colorimètre. On peut l'employer pour doser le pyramidon en présence de l'aspirine, de l'anti-

pyrine ou même d'un mélange de ces corps ; il peut servir à l'essai des sels de pyramidon, et nous l'avons utilement employé pour doser le pyramidon dans ses dérivés chloromercuriques.

CHAPITRE IV

Applications de la méthode molybdo-manganimétrique

1° Dosage du pyramidon en présence de l'antipyrine

Le précipité jaune que donne l'antipyrine avec l'acide phosphomolybdique, ne gêne nullement l'emploi de notre procédé de dosage.

Le tableau suivant montre les résultats obtenus en dosant le pyramidon dans des mélanges en proportions variées des deux corps.

Antipyrine	Pyramidon	Résultat du dosage
0,065	0,435	0,437
0,250	0,250	0,248
0,125	0,375	0,368
0,375	0,125	0,127

2° Dosage du pyramidon en présence de l'aspirine

L'aspirine étant sans action sur l'acide phosphomolybdique, sa présence ne gêne en rien le dosage du pyramidon.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Antipyrine	Pyramidon	Résultat du dosage
0,250	0,250	0,252
0,328	0,172	0,169
0,400	0,100	0,099
0,190	0,310	0,307

3° Dosage du pyramidon en présence de l'aspirine et de L'antipyrine

Ce mélange présente la particularité de prendre rapidement une consistance pâteuse, puis il durcit au bout de quelques heures.

Nous avons dosé le pyramidon dans un mélange préparé extemporanément, renfermant pour 100 parties :

Aspirine	34
Antipyrine	21
Pyramidon	45

Trois dosages effectués sur 0 gr. 50 de produit, ont donné pour le pyramidon, les résultats suivants :

Premier dosage....	Pyramidon pour cent	45,00
Second dosage.....	Pyramidon pour cent	45,14
Troisième dosage...	Pyramidon pour cent	45,56

Remarquons que, dans un tel mélange, le dosage du pyramidon n'eût été possible par aucun des procédés habituels.

La méthode par saponification de MM. Oliveri-Mandala et Calderado, fournirait peut-être dans ce cas particulier, des résultats intéressants, mais le fait resterait à vérifier expérimentalement.

4° Dosage du pyramidon dans le camphorate acide de pyramidon

On emploie quelquefois à la place du pyramidon, ses sels : camphorates ou salicylate de pyramidon. Il existe deux camphorates de pyramidon. Le camphorate acide, de poids moléculaire 431, résulte de la combinaison, molécule à molécule, de l'acide camphorique avec

le pyramidon, et renferme 53, 59 p. 100 de pyramidon. Le camphorate neutre, de poids moléculaire 662, renferme, pour une molécule d'acide camphorique, deux molécules de pyramidon ou 69, 78 p. 100 de son poids.

Enfin, le salicylate a comme poids moléculaire 369. et renferme 62, 61 p. 100 de pyramidon. Nous avons vérifié que notre méthode molybdo-manganimétrique pouvait servir au dosage du pyramidon dans ses sels. Nos essais n'ont porté, à la vérité, que sur le camphorate acide que nous avons pu nous procurer facilement, mais il est probable qu'on peut aussi bien doser le pyramidon dans le camphorate neutre et dans le salicylate, l'acide salicylique étant sans action sur l'acide phosphomolybdique.

Pour faire l'essai d'un échantillon de camphorate acide de pyramidon, on opèrera de la manière suivante :

Technique. — On met dans un ballon jaugé d'un litre, 0 gr. 500 de produit à analyser. Cette prise d'essai, qui renferme 0 gr. 2678 de pyramidon si le produit est pur, est dissoute dans un demi-litre d'eau distillée ; on ajoute 5 cm^3 d'acide chlorhydrique pur, et on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée.

On dose le pyramidon dans la solution obtenue, en comparant celle-ci à une solution témoin renfermant par litre 5 cm^3 d'acide chlorhydrique et 0 gr. 250 de pyramidon pur.

Soient N la quantité de solution de permanganate dépensée pour décolorer la liqueur qui correspond au produit examiné, et n la quantité de cette même liqueur utilisée pour décolorer le liquide correspondant au témoin.

$$p = \frac{0{,}250 \times N}{n}$$

représente, en grammes, la quantité de pyramidon contenue dans 0 gr. 500 de produit.

$$Q = p \times 200$$

est la quantité de pyramidon contenue dans 100 grammes du produit analysé.

Le pourcentage en produit pur du camphorate acide de pyramidon soumis à l'analyse, est donné par la formule.

$$T \text{ (titre en produit pur)} = \frac{Q}{53.59}$$

où 53,59 représente la teneur en pyramidon pour cent, du produit pur.

Nous avons appliqué la méthode précédente, à l'essai d'échantillons de camphorate acide de pyramidon, provenant de trois pharmacies différentes, et obtenu respectivement les pourcentages suivants :

1er échantillon : teneur en produit pur 99.17 p. 100
2e échantillon : teneur en produit pur 99.19 p. 100
3e échantillon : teneur en produit pur 99.90 p. 100

Nous venons d'examiner quelques-uns des cas où notre procédé de dosage molybdo-manganimétrique pouvait être appliqué au dosage du pyramidon.

Nous n'avons pu, faute de temps, étudier particulièrement les cas où le pyramidon se trouve mélangé à des corps comme les *sels basiques de quinine,* les *sels neutres de quinine,* la *théobromine,* la *caféine,* le *véronal,* etc..., qui lui sont fréquemment associés. Mais, nous avons observé que la plupart de ces corps n'ont aucune action réductrice sur l'acide phosphomolybdique avec lequel ils donnent tout au plus un précipité.

Il y aurait lieu de vérifier, pour chaque cas particulier, si la présence de ce précipité ne gêne pas le dosage du pyramidon par notre procédé, comme nous l'avons déjà constaté dans le cas de l'antipyrine.

On associe très souvent la *phénacétine* au mélange pyramidon-antipyrine ; notre procédé de dosage serait en défaut dans le cas d'un pareil mélange, car la phénacétine, dans les conditions où l'on opère, réduit légèrement l'acide phosphomolybdique.

On pourrait, à la rigueur, faire un dosage *approximatif* du pyramidon ; mais, le mieux serait peut-être de doser le pyramidon dans ce mélange, par le procédé alcalimétrique de Pégurier.

En somme, le choix de l'acide phosphomolybdique comme réactif oxydant, permet de doser le pyramidon par oxydation.

Il est évident que la présence de substances réduisant l'acide phosphomolybdique, empêche l'application de nos procédés de dosage ; mais ce dosage du pyramidon par oxydation présente le sérieux avantage de pouvoir être employé, quelle que soit la réaction du milieu, avantage qui rend possible le dosage du pyramidon, là où les procédés alcalimétriques seraient en défaut.

TROISIÈME PARTIE

Contribution à l'étude d'un nouveau dérivé chloromercurique du pyramidon

Généralités

MM. Astre et Bécamel (1), qui ont étudié l'action des halogénures mercuriques sur le pyramidon, ont décrit deux dérivés chloromercuriques de ce corps, qui répondent respectivement aux formules :

$C^{13}H^{17}N^{3}O$, $HgCl^{2}$ et $C^{13}H^{17}N^{3}O$, $HgCl^{2}$, HCl

En faisant agir des quantités croissantes de chlorure mercurique, sur une même quantité de pyramidon en solution aqueuse, nous avons observé qu'*en présence d'un grand excès de chlorure mercurique,* le pyramidon est entièrement précipité sous forme d'une combinaison qui renferme, pour *une molécule de pyramidon,* non pas une, mais bien *deux molécules de chlorure mercurique.*

Ce composé, qui répondrait à la formule $C^{13}H^{17}N^{3}O$, $2HgCl^{2}$, diffèrerait du chlorhydrate de chloromercurate décrit par Astre et Bécamel, par la substitution à la molécule d'hydracide, d'une molécule de chlorure mercurique. Obtenu dans les conditions d'expérience précédentes, il offre au microscope l'aspect d'un feutrage serré de *fines aiguilles cristallines,* tandis que le chloromercurate de formule $C^{13}H^{17}N^{3}O$, $HgCl^{2}$ se présente dans les mêmes conditions, sous forme de *cristaux groupés en feuilles de fougère.*

Nous avons fait connaître, pour prendre date (17), un procédé de dosage du pyramidon, qui se fonde précisément sur l'existence de ce dérivé chloromercurique, et sur sa complète insolubilité dans les solutions aqueuses concentrées de chlorure mercurique.

Comme l'existence du composé de formule $C^{13}H^{17}N^{3}O$, $2HgCl^{2}$ paraît n'avoir jamais été signalée, nous avons cru intéressant d'indiquer ici, le résultat de nos recherches, le concernant.

Nous décrirons d'abord le procédé de dosage qui confirme si bien l'existence de ce dérivé, nous indiquerons ensuite les tentatives faites en vue de l'isoler, puis nous ferons une étude sommaire de ses propriétés.

CHAPITRE I

Dosage du pyramidon par cyano-argentimétrie

Principe. — Le pyramidon en solution aqueuse, traité par un grand excès de chlorure mercurique, est intégralement précipité sous la forme d'un complexe, dans lequel *une molécule de pyramidon* est combinée avec *deux molécules de chlorure mercurique.* La quantité de mercure combinée, étant proportionnelle à la quantité de pyramidon mise en œuvre, on déduit facilement cette dernière valeur, si on connaît la valeur précédente. Le dosage du pyramidon se ramène ainsi à un dosage de mercure.

On peut, ou bien doser le mercure contenu dans le précipité préalablement lavé et séché, ou bien, traitant le pyramidon par un excès de chlorure mercurique, déterminer le titre en mercure de la solution précipitante, avant et après la précipitation. La différence observée représente le mercure combiné au pyramidon. Cette dernière façon de procéder, plus rapide, et qui ne nécessite aucune manipulation compliquée, nous a permis de mettre au point la technique suivante de dosage.

Technique. — On dissout 1 gr. de pyramidon à essayer dans une quantité d'eau suffisante pour faire 100 cm^3 de solution.

50 cm^3 de la solution précédente, correspondant à 0 gr. 50 de pyramidon, sont additionnés de 50 cm^3 de solution aqueuse à 5 p. 100 de chlorure mercurique.

On agite vivement et filtre après quelques minutes.

Sur 10 cm³ de filtrat, on dose le mercure par la méthode cyano-argentimétrique de Denigès.

Pour cela, on met dans un vase de Bohême, 100 cm³ d'eau distillée, 10 cm³ d'ammoniaque, 10 cm³ de filtrat mercurique, 10 cm³ de cyanure de potassium N/10 et 1 cm³ d'iodure de potassium à 10 p. 100, et l'on verse de l'azotate d'argent N/20, jusqu'à opalescence persistante (observer sur fond noir).

Soit n la quantité de liqueur argentique N/20 employée ; $\frac{n}{2}$ est la quantité de liqueur N/10 correspondante.

En retranchant de 10 la valeur $\frac{n}{2}$ on obtient la quantité de liqueur argentique N/10, équivalant au cyanogène combiné avec le mercure. Appelons a ce nombre.

Deux cas peuvent se présenter :

Premier cas. — $a < 5{,}5$. — Dans ce cas, le poids de mercure contenu dans la prise d'essai est donné par la formule de Denigès :

$$a \times 0{,}96 \times 0{,}02$$

et le poids de mercure contenu dans la totalité du filtrat, A, s'obtient en multipliant par 10 le résultat précédent.

$$A = a \times 0{,}96 \times 0{,}02 \times 10$$

soit :

(1) $$A = a \times 0{,}192$$

Deuxième cas. — $a > 5{,}5$. — On ramène ce cas au précédent, en diluant au demi le filtrat mercurique, et en dosant le mercure sur 10 cm³ du liquide obtenu ; on devra multiplier par 2 le facteur employé dans la formule précédente.

Soit a' la quantité de nitrate d'argent N/10 correspondant au cyanogène, on a :

(2) $$A = a' \times 0{,}192 \times 2 = a' \times 0{,}384$$

Pour savoir quelle quantité de mercure a été fixée par le pyramidon, il faut, par un dosage, déterminer la teneur en mercure des 50 cm³ de solution mercurique employés pour précipiter le pyramidon.

Pour cela, on mesure 10 cm³ de liqueur mercurique, qu'on dilue à 50 cm³ avec de l'eau distillée. On prélève 10 cm³ de dilution, correspondant à 2 cm³ de liqueur mercurique, et l'on y dose le mercure par la méthode cyano-argentimétrique.

Soit n_1 la quantité de nitrate d'argent N/20, nécessaire pour obtenir un louche persistant, $10 - \frac{n_1}{2}$ équivaut au cyanogène combiné avec le mercure.

Désignons par a_1 ce nombre ; a_1 étant toujours inférieur à 5.5 la formule de Denigès indiquée précédemment est appliquable, et donne, pour le mercure contenu dans les 50 cm³ de liqueur mercurique :

(3) $$A_1 = \frac{a_1 \times 0{,}96 \times 0{,}02}{2} \times 50 = a_1 \times 0{,}48$$

La quantité de mercure fixée par le pyramidon, est égale à la différence :

$$A_1 - A$$

Elle correspond à un poids de pyramidon donné par la formule

$$P = \frac{(A_1 - A) \times 231}{400}$$

ou :

(4) $$P = (A_1 - A) \times 0{,}5775$$

Pour avoir la teneur en pyramidon pur de 100 grammes du produit examiné, on multiplie le résultat précédent par 200.

$$P \text{ (pour 100 gr.)} = (A_1 - A) \times 0{,}5775 \times 200$$

ou :

$$(5) \qquad P \text{ (pour 100 gr.)} = (A_1 - A) \times 115{,}5$$

Application numérique :

$n = 10$ donc, $a = 10 - \frac{10}{2} = 5$; $A = 0{,}192 \times 5 = 0$ gr. 960

$n_1 = 12{,}4$ donc, $a_1 = 10 - \frac{12.4}{2} = 3{,}8$; $A_1 = 0{,}48 \times 3{,}8 = 1$ gr. 824

$$P = (1{,}824 - 0{,}960) \times 0{,}5775 = 0{,}4989$$
$$P \text{ (pour 100 gr.)} = 0{,}4989 \times 200 = 99{,}79$$

Les quelques exemples suivants montrent que la méthode s'applique au dosage de quantités quelconques de pyramidon.

Pyramidon mis en œuvre (Poids en grammes)	Pyramidon trouvé (en grammes)
0,100	0,0998
0,200	0,1997
0,300	0,2961
0,488	0,4890
0,500	0,4989
0,500	0,4989
0,100	0,0996

L'antipyrine étant également précipitée par le chlorure mercurique, nous avons vainement essayé d'appliquer à son dosage, une technique rappelant celle que nous venons de décrire pour le pyramidon.

Il n'existe pas, en effet, de rapport constant, entre les quantités d'antipyrine mises en expériences, et les quantités de chlorure mercurique précipitées.

Notre procédé cyano-argentimétrique de dosage, ne saurait donc être employé dans le cas d'un pyramidon additionné d'antipyrine.

MM. R. Charonnat et R. Delaby (7) ont récemment décrit sous le nom de « Dioxypyramidon », un médicament nouveau qui dérive du pyramidon par oxydation. Comme le pyramidon, ce corps possède des propriétés analgésiques et antithermiques très marquées; il jouit en outre de propriétés hypnotiques.

Le pyramidon d'une valeur vénale moins grande, serait donc tout indiqué pour adultérer ce nouveau produit ; et ce dernier étant, d'après les auteurs, sans action sur le chlorure mercurique, notre procédé de dosage cyano-argentimétrique pourrait s'appliquer à la détermination quantitative du pyramidon ajouté au dioxypyramidon.

Dans une note au *Journal de Pharmacie et de Chimie* (17), nous avions indiqué ce procédé de dosage comme pouvant servir dans certains cas où les procédés habituels seraient en défaut.

Nous croyons devoir revenir sur cette opinion, ce procédé, malgré sa précision, étant probablement impraticable dans des circonstances trop nombreuses.

Malgré cette restriction, *le dosage du pyramidon par cyano-argentimétrie présente un réel intérêt, car il constitue la preuve la plus évidente que le pyramidon peut, dans certaines conditions d'expérience, former avec le chlorure mercurique, un dérivé de formule* $C^{13}H^{17}N^{3}O$, $2HgCl^{2}$.

CHAPITRE II

Obtention du dichloromercurate de pyramidon

Nous venons de signaler la possibilité de doser le pyramidon, en utilisant une de ses réactions un peu particulière, à savoir : sa combinaison avec le chlorure mercurique, dans le rapport de *une molécule* du premier pour *deux molécules* du second.

Le corps résultant de cette combinaison, aurait pour formule :

$$C^{13}\ H^{17}\ N^{3}\ O,\ 2HgCl^{2}$$

Nous proposons de le désigner sous le nom de *dichloromercurate de pyramidon,* pour le distinguer du composé de formule $C^{13}H^{17}N^{3}O,\ 1\ HgCl^{2}$, décrit par Astre et Bécamel, et que nous appellerons *monochloromercurate de pyramidon.*

En vue d'isoler ce nouveau composé, nous avons fait quelques expériences qu'on peut résumer de la façon suivante.

1° Lorsqu'on dissout dans l'*acétone* ou dans l'*alcool* bouillants, *deux molécules de chlorure mercurique* et *une molécule de pyramidon,* on obtient, en abandonnant le liquide au refroidissement, des cristaux qui sont constitués non par le dichloromercurate de pyramidon qu'on pouvait s'attendre à obtenir, mais bien par le *monochloromercurate de pyramidon.*

L'analyse de ces cristaux a fourni les résultats suivants :

Théorie pour le composé de formule $C^{13}\ H^{17}\ N^3\ 0,\ HgCl^2$; PM = 502	Trouvé
Mercure p. 100 : 39,84	Mercure p. 100 : 39,84
Pyramidon p. 100 : 46,01	Pyramidon p. 100 : 46,77

2° Lorsqu'on dissout dans l'*acétone* ou l'*alcool* bouillants, *une molécule de monochloromercurate de pyramidon* et *une molécule de chlorure mercurique,* on obtient, en abandonnant le liquide au refroidissement, des cristaux qui répondent comme précédemment à la formule du *monochloromercurate de pyramidon.*

Théorie pour le composé de formule $C^{13}\ H^{17}\ N^3\ 0,\ HgCl^2$: PM = 502	Trouvé
Mercure p. 100 : 39,84	Mercure p. 100 : 39,71
Pyramidon p. 100 : 46,01	Pyramidon p. 100 : 45,25

3° Si on traite une solution alcoolique ou acétonique de *pyramidon,* par une solution de *chlorure mercurique* dans le même solvant, renfermant une *quantité de ce sel, bien supérieure à la quantité théoriquement nécessaire* pour former le dichloromercurate (10 fois le poids du pyramidon), on obtient un précipité qui, lavé *rapidement* à l'alcool, à l'éther, et séché à l'air libre, présente la composition du *di-chloromercurate de pyramidon* que nous cherchions précisément à isoler.

Théorie pour le composé de formule $C^{13}\ H^{17}\ N^3\ 0,\ 2HgCl^2$: PM=773	Trouvé
Mercure p. 100 : 51,74	Mercure p. 100 : 51,36
Pyramidon p. 100 : 29,88	Pyramidon p. 100 : 29,77

4° Si on fait une *solution acétonique* bouillante, du

composé préparé au cours de l'expérience précédente, on obtient par refroidissement, des cristaux qui, soumis à l'analyse, se montrent identiques, non pas au dichloromercurate que l'on avait dissous, mais bien au *monochloromercurate de pyramidon.*

Théorie pour le composé de formule $C^{13}H^{17}N^{3}O, HgCl^{2}$: PM = 502	Trouvé
Mercure p. 100 : 39,84	Mercure p. 100 : 40,18
Pyramidon p. 100 : 46,01	Pyramidon p. 100 : 45.75

5° On peut faire la même constatation, en analysant les cristaux obtenus par refroidissement d'une *solution alcoolique* bouillante de dichloromercurate de pyramidon.

Théorie pour le composé de formule $C^{13}H^{17}N^{3}O, HgCl^{2}$: PM = 502	Trouvé
Mercure p. 100 : 39,84	Mercure p. 100 : 40,08
Pyramidon p. 100 : 46.01	Pyramidon p. 100 : 45,72

A cause de sa faible solubilité dans l'eau, nous n'avons pas pu vérifier si ce dernier solvant dissocie ou non, le dichloromercurate de pyramidon.

D'après ce qui précède, on voit que :

Le dichloromercurate de pyramidon est un composé particulièrement instable. La, seule action des solvants suffit à le dissocier. En milieu liquide, ce composé ne se montre stable, qu'en présence d'un grand excès de chlorure mercurique.

La présence de ce chlorure mercurique en excès, a non seulement pour effet de stabiliser la molécule fra-

gile de ce corps, mais elle paraît en outre modifier sa solubilité, au moins dans l'eau distillée.

L'expérience suivante confirme cette particularité :

Expérience. — Dans trois ballons jaugés respectivement à 100, 500 et 1.000 cm³, on mélange 50 cm³ de solution aqueuse de chlorure mercurique à 5 p. 100 et 50 cm³ de solution de pyramidon à 1 p. 100. Dans les deux derniers ballons, on ajoute de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge. Après quelques minutes de contact, les trois liquides sont filtrés.

Dans chacun des filtrats, on dose le mercure par la méthode cyano-argentimétrique de Denigès, en opérant sur une prise d'essai correspondant au dixième du volume primitif, soit : 10 cm³ pour le premier filtrat, 50 cm³ pour le second et 100 cm³ pour le troisième.

En multipliant par 10 les résultats obtenus, on a les quantités de mercure contenues respectivement dans les différents filtrats.

Nous avons trouvé :

1° volume final 100 cm³ mercure restant dans le filtrat 0 gr. 9408
2° volume final 500 cm³ — — — — 0 gr. 9696
3° volume final 1000 cm³ — — — — 1 gr. 0464

Comme on le voit, la quantité de mercure précipitée par une même quantité de pyramidon diminue, si l'on fait agir le chlorure mercurique en solution plus diluée.

En outre, tandis que *le premier filtrat ne présente plus les réactions du pyramidon,* celles-ci se montrent sensiblement dans le second filtrat, et encore plus nettement dans le troisième.

Or, nous avons vérifié que le dichloromercurate de pyramidon est *faiblement soluble dans l'eau pure,* et

que *sa solution aqueuse présente nettement les réactions du pyramidon.*

Le premier filtrat ne donnant plus les réactions du pyramidon, ce fait ne peut s'expliquer que si l'on admet qu'en présence d'une solution très concentrée de chlorure mercurique, le dichloromercurate de pyramidon est complètement insoluble, et que sa solubilité augmente lorsque diminue la concentration en chlorure mercurique (filtrats 2 et 3).

L'insolubilité complète du dichloromercurate de pyramidon étant à la base de notre procédé de dosage cyano-argentimétrique, celui-ci ne peut donner de résultats exacts, *que si l'on respecte les conditions de dilution que nous avons indiquées.*

En opérant différemment, on s'exposerait à obtenir des résultats entachés d'une erreur par défaut, erreur qui serait d'autant plus importante que le chlorure mercurique serait en solution plus diluée.

Le tableau suivant rend compte des résultats obtenus en dosant la *même quantité de pyramidon,* dans des *conditions différentes de dilution.*

Pyramidon mis en œuvre 0 gr. 500	Volume final	Pyramidon trouvé	Erreur en moins
	—	—	—
	100 cm³	0 gr. 496	0,8 p. 100
	500 cm³	0 gr. 480	4 p. 100
	1000 cm³	0 gr. 435	12,9 p. 100

Avant de décrire les propriétés du dichloromercurate de pyramidon, nous devons indiquer que, pour déterminer la formule des corps obtenus au cours de nos expériences, nous nous sommes contenté d'y doser le mercure et le pyramidon.

Nous avons dosé le mercure par la méthode cyano-

argentimétrique de Denigès, en dissolvant 1 gr. de produit dans 5 cm^3 d'acide chlorhydrique pur, diluant à 100 cm^3 avec de l'eau distillée, et poursuivant le dosage d'après la technique de l'auteur.

Quant au pyramidon, nous l'avons dosé, en employant notre méthode molybdo-manganimétrique convenablement modifiée.

A cet effet, nous avions préparé deux solutions témoins, contenant chacune 5 cm^3 d'acide chlorhydrique par litre, et, d'une part, les quantités de pyramidon et de chlorure mercurique nécessaires pour former 1 gr. de monochloromercurate, d'autre part, les quantités de ces deux produits nécessaires pour former 1 gr. de dichloromercurate.

Dissolvant 1 gr. de produit à analyser dans 5 cm^3 d'acide chlorhydrique, et complétant à 1.000 cm^3 avec de l'eau distillée, nous dosions le pyramidon dans la solution ainsi obtenue, par comparaison avec les solutions témoins précédentes.

CHAPITRE III

Caractères du dichloromercurate de pyramidon

Le dichloromercurate de pyramidon offre l'aspect d'une poudre blanche microcristalline.

Il est faiblement soluble dans l'eau à laquelle il communique une faible réaction acide, et un peu plus soluble à chaud.

Il est soluble dans l'alcool et dans l'acétone *qui le dissocient en chlorure mercurique et monochloromercurate de pyramidon.* Il est peu soluble dans l'éther.

Ce corps est complètement insoluble dans une solution aqueuse riche en chlorure mercurique.

Chauffé au bain d'huile, dans un petit tube de verre, le dichloromercurate de pyramidon *brunit,* puis fond en un liquide rouge brun, à une température *variable,* suivant la lenteur de l'ascension thermique. Dans des expériences répétées, ce changement s'est produit entre 125° et 140°. Le monochloromercurate, au contraire, fond en un liquide rouge brun, à une température bien définie : 157° à 158°.

La solution aqueuse de dichloromercurate de pyramidon présente les réactions suivantes :

L'hydrogène sulfuré produit un précipité blanc peu abondant, qui jaunit et passe rapidement au noir franc ; ce précipité, soluble dans le sulfure de sodium, est insoluble dans les acides.

La soude en excès ne produit rien à froid, mais donne *à l'ébullition un louche blanc très marqué.*

Le carbonate neutre de sodium qui ne donne rien à froid, produit *à l'ébullition* un *louche blanc très net.*

Le carbonate acide de sodium, sans action à froid, produit *à l'ébullition,* un *léger trouble.*

L'ammoniaque donne un précipité blanc.

L'iodure de potassium produit un précipité blanc soluble dans un excès de réactif.

Si l'on n'ajoute qu'une faible quantité d'iodure, le précipité blanc devient rapidement jaune, puis orangé, et finalement rouge vif.

Le nitrate d'argent donne un précipité blanc, noircissant lentement à la lumière.

Le ferrocyanure de potassium donne une teinte jaune clair à froid, qui fonce légèrement à l'ébullition ; il se forme, au bout de quelques heures, un dépôt brun floconneux.

L'acide picrique ne donne rien même à l'ébullition.

Enfin, le chlorure stanneux en solution chlorhydrique, donne un précipité blanc qui devient rapidement gris-noirâtre par un excès de réactif.

En somme,

Le dichloromercurate de pyramidon diffère du monochloromercurate décrit par Astre et Bécamel, par un certain nombre de propriétés.

La soude, le carbonate acide et le carbonate neutre de sodium fournissent à l'ébullition un louche blanc plus ou moins marqué qu'on n'observe pas avec le monochloromercurate.

Le ferrocyanure de potassium, qui ne donne rien avec le monochloromercurate, paraît se comporter un peu différemment avec le dichloromercurate.

Enfin les deux corps ont des formes cristallines et des points de fusion différents.

CONCLUSIONS

Après avoir énuméré et décrit les procédés qui permettent de doser le pyramidon, nous indiquons dans cette thèse, le résultat de nos recherches, sur la possibilité de doser ce corps par oxydation.

Nous mentionnons que le pyramidon réduit facilement l'acide iodique, le ferricyanure de potassium en milieu alcalin, et l'acide phosphomolybdique.

La réduction de l'acide phosphomolybdique par le pyramidon, a surtout retenu notre attention, en vue du dosage de ce corps par oxydation; nous en avons tiré deux méthodes de dosage :

1° une *méthode colorimétrique;* 2° une *méthode molybdo-manganimétrique.*

L'étude de la précipitation du pyramidon par le chlorure mercurique, nous a mis sur la voie de recherches, relatives à l'existence d'un dérivé chloromercurique du pyramidon, répondant à la formule $C^{13}H^{17}N^{3}O$, $2HgCl^{2}$, et nous a permis de fonder sur l'existence de ce composé, un nouveau procédé de *dosage du pyramidon par cyano-argentimétrie.*

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1 Astre et Bécamel : *Bull. soc. chim. de Paris*, 1905, p. 1.084.

2 Astruc et Pégurier : *Bull. Pharm. Sud-Est* 1905, p. 179.

3 Aubouy : *Thèse Doctorat Pharmacie*, Montpellier, 1909.

4 Bécamel : *Thèse Doctorat Pharmacie*, Montpellier, 1906.

5 Borloz : *Helvética chimica acta*, 1927, p. 543.

6 Causse : *Bull. soc. chim. de Paris*, 1898, p. 147.

7 Charonnat et Delaby : *Bull. sc. pharmacol*, 1930 (Janvier).

8 Derrien et Fontès : *Bull. soc. chim. de Paris*, 1920, p. 327, t. 27.

9 Duplant et Revétria : *Bull. sc. pharmacol.* 1910, p. 96.

10 Elliot : *J. Assoc. Offic. Agr. Chem.*, 1928, t. XI, 350 in-Chim. Abstr., 1928, XXII, 3.957, in. Journ. Ph. et Ch. 1930, 1er semestre, p. 540.

11 Fontès et Thivolle : *Bull. soc. chim. de Paris*, 1923, t. 33, p. 835.

12 Gay et Fortuné : *Journ. Ph. et Ch.*, 1888.

13 Hanson, 1924, in Borloz : *Helvética chimica acta* 1927, p. 543.

14 Javillier : *Bull. sc. pharmacol.*, 1917, p. 70.

15 Knop : *Z. analyt. Chem.* 1929, 77 nos 3 et 4, pp. 111-125.
in : Annales de Chimie analytique 1930, p. 24.

16 Lemaire : *Rép. de Pharmacie*, 1910, p. 145.

17 Machtou : *Journ. Ph. et Ch.*, mars 1931.

18 Malaprade : *Bull. soc. chim. de Paris*, 1927, t. 41, p. 766.

19 Neau : *Thèse Doctorat Médecine*, Montpellier, 1920.

20 Von Noorden : cité dans « *Dix ans d'efforts scientif., et industr.* », t. I, p. 614 s (supplément à la revue « Chimie et Industrie »).

21 Oliveri-Mandala et Calderado : *Gazzetta chimica italiana*, 1921, p. 324.

22 Patein : *Bull. Pharm. Sud-Est*, 1905, p. 471.

23 Pégurier : *Thèse Doctorat Pharmacie*, Montpellier, 1906.

24 Pégurier : *Rép. de Pharmacie*, 1910, p. 193.

25 Mlle M. Perrin : *Bull. Pharm. Sud-Est*, mai 1924.

26 Starkenstein : cité dans « *Dix ans d'efforts scientif. et indus tr.* », t. I, p. 614 s (Supplément à la revue « Chimie et Industrie »).

Fontès et Thivolle : *Bull. soc. chim. biol.*, t. 3, p. 226, 238, 1921.

Suzanne Alder : *Biochem. Ztsch.*, 1927, *in Journ. Ph. et Ch* 1929, t. IX, p. 406.

Fleury et Marque : *Journ. Ph. et Ch.*, 1929, t. IX, p. 479.

Vu :
Le Président de Thèse,
MUSSO.

Vu : *Le Doyen,*
E. LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 13 Juin 1931.
Le Recteur,
TAILLIART.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Avant-propos 11

Introduction. 13

PREMIÈRE PARTIE. — **Les méthodes de dosage du pyramidon.**

Généralités 15

Chapitre I. — Examen des procédés qui permettent de doser le pyramidon..... 17

Chapitre II. — Examen sommaire des procédés qui permettent d'effectuer le dosage du pyramidon dans un mélange..... 23

DEUXIÈME PARTIE. — **Essais de dosage du pyramidon par oxydation.**

Généralités 26

Charitre I. — Action du pyramidon sur l'acide iodique..... 29

Chapitre II. — Action du pyramidon sur le ferricyanure de potassium..... 32

Chapitre III. — Action du pyramidon sur l'acide phosphomolybdique..... 34

1° Dosage colorimétrique du pyramidon... 36

2e Dosage molybdo-manganimétrique 40

Chapitre IV. — Applications de la méthode molybdo-manganimétrique..... 44

Pages

TROISIÈME PARTIE. — **Contribution à l'étude d'un nouveau dérivé chloromercurique du pyramidon.**

Généralités 49

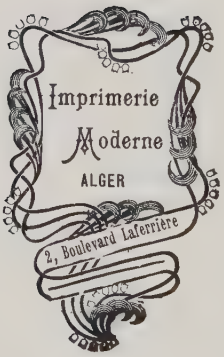
Chapitre I. — Dosage du pyramidon par cyano-argentimétrie 51

Chapitre II. — Obtention du dichloromercurate de pyramidon 56

Chapitre III. — Caractères du dichloromercurate de pyramidon 62

Conclusions 65

Index bibliographique 67


Imprimerie
Moderne
ALGER
2, Boulevard Laferrière

Imprimerie
Moderne
ALGER
2, Boulevard Laferrière